

# Larynxcancer

*-med utgangspunkt i 1616 pasienter  
behandlet ved Rikshospitalet fra 1983-2010*

Andrea Øiestad  
Kull H09



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

Veileder

Jesper Brandstorp-Boesen

Klinikk for kirurgi og nevrofag, øre-, nese- og halsavdelingen  
Rikshospitalet, OUS

UNIVERSITETET I OSLO

2014

# Abstract

This assignment is based on a retrospective review of data from 1616 patients treated for laryngeal carcinomas at Rikshospitalet, OUS from 1983 to 2010. Our database contains information about gender, age, smoking-habits, time of diagnosis and subsites. Patients were also categorized according to Union of International Cancer Control (UICC) TNM-classification, and American Joint Committee on Cancer (AJCC) definition of early and advanced staged laryngeal cancer. Early stage was defined as stage I + II and advanced stage was defined as stage III + IV.

The majority of our cohort (87%) were men. Throughout the period we observed that females represented an increasing part of the cohort. This change is probably due to changes in smoking habits among women.

We found a distinct increase in T1a glottic cancers, with a corresponding decrease in T2 glottic cancers. This shift in glottis T-distribution is probably due to several factors, such as changes in people's smoking habits, earlier referral and diagnosis as well as improved endoscopic tools that makes TNM-staging more accurate.

Endoscopic laser surgery is the standard treatment for most T1a glottic cancer, and it has been shown to improve functional outcome and laryngeal preservation. Endoscopic laser surgery may be applied in selected cases of T1b and T2 glottic tumours. There is still no international consensus regarding the preferred treatment for advanced stage tumors.

# Innholdsfortegnelse

Introduksjon .....	1
Definisjon .....	1
Epidemiologi .....	2
Etiologi .....	2
Patogenese .....	3
TNM-klassifisering .....	3
Metastasering .....	4
Symptomatologi .....	5
Diagnostikk .....	5
Behandling .....	6
Early-stage: .....	6
Advanced-stage: .....	7
Prognose .....	7
Materiale og metode .....	8
Resultater .....	9
Diskusjon .....	11
Konklusjon .....	14
Appendix .....	15
Litteraturliste .....	17



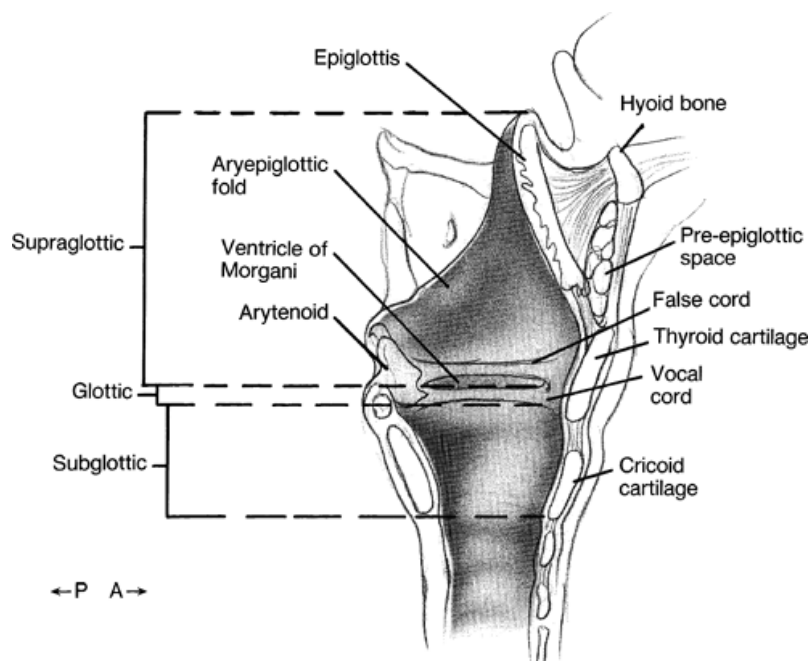
# Introduksjon

## Definisjon

Larynxcancer står årlig for 1-2 % av alle ny diagnostiserte cancertilfeller på verdensbasis (1), og er globalt sett den hyppigst forekommende hode-hals-canceren (2). Larynxcancer utgjør ca. 20 % av all kreft i hodet/halsregionen (3). Larynx inndeles i tre subsites; glottis, supraglottis og subglottis. Primærtumors plassering har avgjørende prognostisk betydning.

Inndeling av larynx:

Supraglottis;	Suprahyoid epiglottis Infrahyoid epiglottis Plica ventricularis Plica aryepiglottica Arytenoid
Glottis;	Plica vocalis, inkludert fremre og bakre kommisur.
Subglottis;	Fra området definert som glottis til underkant av cartilago cricoidea.



Kilde: Head & neck surgery – otolaryngology, 4th edition (4).

Glottis cancer utgjør ca. 2/3 av all larynxcancer i Norge mens ca. 1/3 er lokalisert supraglottisk. Subglottiske cancere er langt mer sjeldne og ansees av flere institusjoner ikke som en egen sykdomsentitet. Over 95 % av alle larynxcancere er plateepitelkarsinom (2). Andre former for maligne tumores omfatter blant annet sarkom, lymfom og nevroendokrine tumores, men disse er langt mer sjeldne (5).

## Epidemiologi

I Norge var det 120 nye tilfeller av larynxcancer i 2010, hvorav 100 var menn, og 20 var kvinner. Insidensen i Norge har vært relativt stabilt de siste 10 årene, men i de senere årene har det vært en svakt fallende tendens, og i 2010 var insidens-raten for menn 2,3/100.000 og kvinner 0,5/100.000 (6). Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet er 64 år (3).

For en rekke kreftsykdommer har M:K ratioen sunket ilt de siste 25 årene, dette gjelder også for larynxcancer. Kjønnssforholdet for larynxcancer (menn:kvinner) var i perioden 2007- 2011 på 5,0. Dette er den høyeste kjønnsratioen (M:K) sammenlignet med kjønnsratio for andre kreftformer i Norge. Til sammenlikning var kjønnssforholdet for larynxcancer i Norge i perioden 1978-1982 10,4. Dette fallet i M:K ratioen skyldes i hovedsak en redusert insidenstrend hos menn og en økende insidenstrend hos kvinner (6). Det er pekt på at den økte insidensen hos kvinner blant annet kan skyldes økt bruk av tobakk (5).

## Etiologi

Etiologien bak larynxcancer er multifaktoriell, men det er en sterk relasjon mellom sigarettøyking og larynxcancer. 90 % av alle pasienter med larynxcancer har røkt tidligere eller røyker ved diagnosetidspunktet. Det er også vist å være en positiv relasjon mellom mengden og varighet av tobakksforbruk og risiko for cancer (5). Alkohol er også en risikofaktor for cancerutvikling, men dens betydning er mindre enn for tobakk. Kombinert forbruk av tobakk og alkohol har synergistisk effekt, som øker risikoen for cancerutvikling (7).

En annen risikofaktor som har fått økt oppmerksomhet de senere tiårene er humant papilloma virus (HPV). De onkogene subtypene HPV 16 og HPV 18 er vist å være assosiert med cancerutvikling, men også HPV 11 er vist å kunne disponere for cancer i larynx (5, 8). I en metaanalyse fra 2012 viste man en HPV prevalens ved larynxcancer på 28 % (95 % konfidensintervall [CI], 23.5 % – 32.9 %) (9). HPV induisert cancer representerer en viktig kategori, og flere studier har påpekt at HPV-positiv hode-hals cancer bør oppfattes som en egen sykdomsentitet. I kraft av bedre strålerespons og lavere debutalder har HPV positiv cancer vist seg å ha bedre prognose enn HPV negativ cancer (10, 11).

Det er også vist at flere miljøgifter/patogener kan føre til kreft i hode-halsregionen. Dette gjelder blant annet asbest, trestøv, sement, nikkel og enkelte plantevernmidler. Dette er stoffer som mange har blitt disponert for i arbeidssammenheng (12). Langvarig gastroøsofagal reflux (GERD) er vist å være en uavhengig risikofaktor for larynxcancer (13).

## Patogenese

Plateepitelkarsinomer utgjør hovedgruppen av de maligne tumores i larynx (14). De fleste plateepitelkarsinom i larynx utvikler seg over flere tiår, som et resultat av langvarig eksponering for karsinogener (10). Plateepitelkarsinomene følger en lineær utvikling fra atypiske celler, dysplastiske celler videre til invasivt karsinom. Dysplasi graderes mild, moderat og alvorlig, avhengig av graden av likhet med normalt plateepitel. Dette kan fremstilles som en modell:

Normalt epitel → Atypi → Mild dysplasi → Moderat dysplasi → Alvorlig dysplasi → Carcinoma in situ → Mikroinvasivt carcinom → Invasivt carcinom.

Kilde: Textbook of laryngology (5).

Generelt kan man si at graden av atypi korrelerer med sannsynligheten for utvikling av invasivt karsinom (15, 16). Andelen som utvikler seg til karsinom er 7 %, 18 % og 24 % for henholdsvis mild, moderat og alvorlig dysplasi (1). Alle pasienter som får påvist områder med atypiske celler i larynx bør derfor følges nøye, spesielt de med moderat og alvorlig dysplasi (15).

Det finnes flere typer lesjoner i larynx som blir betraktet som premaligne tilstander. Dette gjelder blant annet leukoplaki og erytroplaki. Det er vist en klart økt risiko for utvikling av cancer hos pasienter med slike lesjoner. Leukoplaki sees som hvitlige lesjoner og skyldes hyperkeratose (10). Hvis lesjonene ikke behandles er det 3 - 6 % sannsynlighet for at det vil progredierte til invasivt carcinom (10, 16). Erytroplakier sees som røde lesjoner. Fargen skyldes økt vaskularisering, og disse har opp mot 30 % sannsynlighet for å progredierte til invasivt karsinom (17). Grunnet den høye sannsynligheten for videre progresjon til karsinom følges pasienter med påvist erytroplaki nøye opp.

## TNM-klassifikasjon

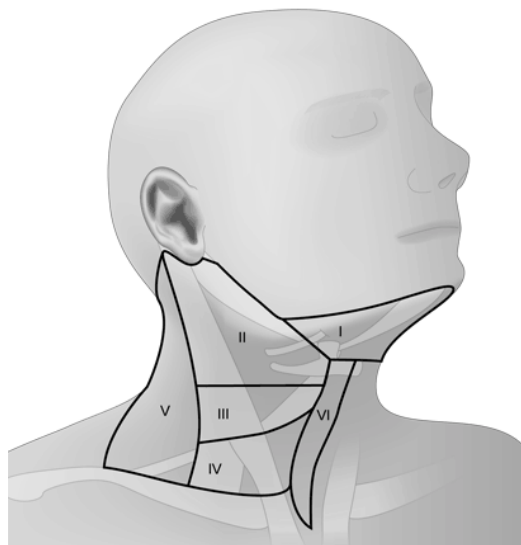
Union for International Cancer Control (UICC) og American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM-klassifisering tar utgangspunkt i tumorens infiltrasjon/utbredelse, grad av spredning til lymfeknuter og metastaser. På grunnlag av TNM-klassifiseringen kan tumoren stadieinndeles. Stadieinndeling benyttes for å kunne si noe om prognose og er direkte bestemmende for hvilket behandlingsalternativ pasienten tilbys (18). Det finnes andre faktorer som også er viktig i vurdering av prognose og behandlingsvalg som ikke blir tatt med i denne klassifiseringen, som for eksempel histologisk undersøkelse.

I likhet med TNM skiller AJCC klassifikasjonen mellom early og advanced stage larynxcancer. Early-stage larynxcancer som omfatter stadium I og II (T1, T2, N0M0), mens advanced-stage omfatter stadium III og IV (T3, T4 og alle TN+, alle TM+). For mer detaljer om TNM-klassifisering og stadieinndeling, se appendix.

# Metastasering

Embryonal utvikling av de tre subsites av larynx gjør at de har ulik lymfedrenasje. Supraglottisk lymfedrenasje går til øvre jugulære lymfeknuter, mens subglottis drenerer til pretracheale eller nedre jugulære lymfeknuter. Glottis har veldig sparsomt med lymfedrenasje, og kun ipsilateralt (1).

Lymfeknuteregioner på halsen:



- I: Submentale og submandibulære
- II: Øvre jugulære
- III: Midtre jugulære
- IV: Nedre jugulære
- V: Bakre
- VI: Fremre

Kilde: Oncolex.no

Den ulike lymfedrenasjen fører til ulik klinisk manifestasjon og spredningsmønster for cancer fra de tre subsites (10). Supraglottiske cancere metastaserer oftere på et tidlig stadium sammenliknet med tumores i glottis og subglottis. Dette skyldes at det supraglottiske området har en rik og bilateral lymfedrenasje (19).

Insidens av lymfeknutemetastaser basert på lokalisasjon og T-stadium:

	T1	T2	T3	T4
Glottis	< 5 %	5-10 %	10-20 %	25-40 %
Supraglottis	6-40 %	30-70 %	50-65 %	>65 %

Kilde: Textbook of laryngology (5).

Graden av lymfeknutemetastaser er en viktig terapeutisk og prognostisk faktor for larynxcancer. Det er derfor viktig at hver enkelt pasient vurderes nøye for å kartlegge eventuell grad av lymfeknutemetastaser. Lokalisasjonen til lymfeknutemetastaser er også en prognostisk viktig faktor. Det er vist signifikant reduksjon i overlevelse når det er spredning forbi vaktpostlymfeknuten/sentinel lymph node og når det er lymfeknutemetastaser til lave regioner av halsen/nakken (under skjoldbrusken) (20).



Det er svært sjelden det er fjernmetastaser uten at det også samtidig er affeksjon av regionale lymfeknuter (5). Fjernmetastaser forekommer relativt sjelden på diagnosetidspunktet ( $\pm 2\%$ ) (21). Larynxcancer metastaserer primært til lunger og i mindre grad til lever og benvev, med en insidens på under 10 %. Lever- og benmetastaser opptrer meget sjelden uten at det også er metastaser til lungene.

Majoriteten av disse fjernmetastaser er asymptomatiske. Det er vist at N-status har en sterk relasjon i forhold til utviklingen av fjernmetastaser. Pasienter med palpable lymfeknuter på halsen har en høyere insidens av fjernmetastaser (25 %), enn de uten palpable lymfeknuter (4 %). Det er ikke vist liknende relasjon for T status (22). Dårlig differensierte carcinom har også en større risiko for å metastasere. Flere studier viser at majoriteten av fjernmetastaser blir oppdaget i løpet av de to første årene etter diagnosetidspunktet (23).

## Symptomatologi

Symptomene som oppstår i forbindelse med larynxcancer er i stor grad avhengig av lokalisasjon og stadiet til tumoren. Hyppige symptomer er dysfoni og dysfagi. Avansert tumor kan gi dyspne og otalgi (24).

Glottis cancer gir tidlige symptomer i form av heshet. Av denne grunn skal heshet av ukjent årsak, som har vart i mer enn 3 uker alltid utredes videre. Supraglottisk cancer gir relativt få symptomer i tidlige stadier. Dette fører til at supraglottisk cancer ofte diagnostiseres på et senere stadium og første symptom kan typisk være regional lymfeknutesvulst/tumor colli (24). Andre symptomer kan være dysfagi, stridor, globulus, hemoptyse og nakkesmerter. Otalgi er også ett kjent symptom, særlig hos pasienter med supraglottiske lesjoner. Fenomenet skyldes «referred pain» fra hjernenerve X (nervus vagus) som innnerverer både laryngopharynx og øret. Dette understreker viktigheten av undersøkelse med rhino-pharyngo-laryngoskopi når man ved øreundersøkelse ikke gjør funn som kan forklare otalgien (5).

I tillegg til larynx-relaterte symptomer kan man også se mer generelle symptomer som vekttap. Vekttap kan skyldes den generelle cancerutviklingen, eller være et resultat av at pasienten har redusert matinntak som følge av dysfagi og globulusfølelse (5).

## Diagnostikk

For å stille diagnosen larynxcancer kreves histologisk materiale fra primærtumor og cytologisk prøve ved eventuelt lymfeknute involvering (3).

Ved Oslo universitetssykehus gjøres følgende undersøkelser i henhold til Union for International Cancer Control (UICC, certainty level C2) (25);

- Inspeksjon av slimhinner i munnhule, svelg og larynx.
- Palpasjon av evt. lymfeknutetumores på halsen.

- CT/MR av collum og thorax. Kartlegging av primærtumors omfang og eventuelt metastaser.
- Videostroboskopi
- Mikrolaryngoskopi med biopsi i GA.
- Finnålscytologi, eventuelt ultralydveiledet.

Eventuelle tilleggsundersøkelser;

- Blodprøver for å kartlegge T4, TSH, lever og nyrefunksjon.
- Bronko- eller øsofagoskopi ved mistanke om lungemetastaser/lugetumor.
- Eventuelt vurdering av oralkirurg/spesialist i tann-kjeve og munnhulesykdommer.

Når diagnosen er stilt er det viktig å få kartlagt korrekt TNM status og stadieinndeling, for å kunne avgjøre hvilke behandlingsalternativer som er aktuelle for pasienten (18). Ved tvil om eksakt stadium nedgraderes pasienten til et lavere stadium i henhold til retningslinjene i TNM-klassifikasjonen. Hver pasient vurderes på et tverrfaglig onkologi-møte, hvor hode-hals kirurg, onkolog, patolog, tann-kjeve spesialist kirurg og radiolog er tilstede (25).

## Behandling

Ved behandling av larynxcancer er målet å oppnå lokoregional kontroll, forhindre plager av lokal og regional tumorvekst, samt å forebygge residiv. Organpreservasjon med bevart organfunksjon vektlegges betydelig (26). Hvilke form for behandling man velger er blant annet avhengig av TNM status på primærlesjonen, subsite, samt pasientens medisinske status (10). Til tross for at man har prøvd å bedre behandlingsutfallet har 5-års overlevelsen ligget stabilt på rundt 65 % de siste 25 årene. Det er en pågående debatt knyttet til hvilke behandling som egner seg best på de ulike stadiene, og det er store forskjeller mellom ulike institusjoners behandlingsfilosofi (5).

Det er som tidligere nevnt vanlig å skille mellom early-stage (stadium I og II) og advanced-stage (stadium III og IV) larynxcancer. Avhengig av stadium har man ulik tilnærming når det kommer til behandling.

### Early-stage:

Early-stage larynxcancer har tilnærmet lik overlevelse med henholdsvis endoskopisk laserkirurgisk behandling eller strålebehandling. I Skandinavia har early stage plateepitel carcinom tradisjonelt vært behandlet med strålebehandling. Endoskopisk laserkirurgi ble 1.1.1996 implementert som standard behandling ved OUS, Rikshospitalet for alle T1a glottis cancere, med mindre det foreligger kontraindikasjoner mot kirurgi eller narkose(27). Laserkirurgi har flere fordeler sammenliknet med strålebehandling. Laserkirurgisk behandling er blant annet mindre tid- og kostnadskrevende sammenliknet med strålebehandling, kan repeteres og ved primær laserbehandling kan man benytte seg av strålebehandling ved tilbakefall (5). Større tumorer, både glottiske og supraglottiske behandles primært med

strålebehandling, eventuelt i kombinasjon med kjemoterapi og kirurgi. Om det er resttumor etter strålebehandling eller residiv gjøres laryngektomi (26).

## Advanced-stage:

Advanced-stage larynxcancer krever i langt de fleste tilfelle kombinasjonsbehandling. Kirurgi i kombinasjon med strålebehandling er vanlig ved behandling av stadium III og IV cancer. De kirurgiske behandlingsalternativene er blant annet pre- eller postradiær total laryngektomi og hemi-laryngektomi i tilfeller hvor det er mulig (5). Disse tumorene vil alltid få pre eller postoperativ strålebehandling som dekker primærtumor og regionale lymfeknuter på halsen (26).

## Prognose

Larynxcancer er den cancertypen i hode-halsregionen som har best prognose, uavhengig av lokalisasjon og utbredelse.

Det er god prognose for pasienter med tidlige stadier (T1–T2, N0), men det er redusert langtidsoverlevelse ved lokalt avansert sykdom (T3-T4). Lymfeknutemetastaser ved debut halverer sykdomsspesifikk overlevelse sammenliknet med likt T-stadium uten spredning (28).

5-års sykdomsspesifikk overlevelse basert på lokalisasjon og stadieinndeling:

Stadium	Supraglottis	Glottis
I	53-82 %	74-100 %
II	50-64 %	64-76 %
III	50-60 %	50-60 %
IV	<50 %	30-57 %

Kilde: Current Diagnosis and Treatment in Otolaryngology (29)

# Materiale og metode

Bakgrunns litteratur som er brukt i oppgaven har blitt innhentet ved hjelp av søk på Pubmed.com, samt faglitteratur og medisinske oppslagsverk tilgjengelig på Medisinsk bibliotek på Rikshospitalet. Nasjonale data er hentet på Kreftregisteret, Statistisk sentralbyrå og Oncolox.no.

Denne oppgaven er basert på en retrospektiv gjennomgang av journaler fra alle pasienter som har blitt behandlet for larynxcancer ved OUS, Klinikk for kirurgi og nevrofag, øre-, nese- og halsavdelingen ved Rikshospitalet i perioden 1983-2010. I denne perioden var det totalt 1616 pasienter som ble behandlet for larynxcancer ved Rikshospitalet. Både papirjournaler, journaler i Doculive, epikriser og materiale innhentet fra eksterne henvisere har blitt gjennomgått for å innhente relevant informasjon om disse pasientene. Hver enkelt pasient/journal ble anonymisert og ble tildelt et nummer (fra 1 til 1616). Dette nummeret ble brukt for å registrere pasienten i en SPSS-database.

Databasen inneholdt informasjon om blant annet alder, kjønn, røykevaner, diagnosetidspunkt og subsite. Pasientene er registrert med TNM-status i henhold til UICC og stage ut i fra AJCC- klassifikasjonen. Registrerte parametere er primære behandlingsmodaliteter, residiv, residiv behandling, follow-up tid og overlevelse. Follow-up ble avsluttet ved død eller senest 30.09.2011. For å kunne se på endringer over tid ble pasientene delt inn i syv tidsperioder av til sammen 4 år, basert på diagnosetidspunktet (1983-1986, 1987-1990, 1991-1994, 1995-1998, 1999-2002, 2003-2006 og 2007-2010). Grensen for å skille mellom residiv og ny cancer er satt til 5 år. Gitt at pasienten er radikalt behandlet og det ikke er residualtumor ved første kontroll vil en hver tumor som opptrer på samme lokalisasjon som primærtumor utover de første fem årene etter primærbehandling regnes som et residiv. Videre skilte vi mellom early og advanced stage cancer i henhold til AJCC TNM-klassifisering. Vi så på antall residiv i forhold til alder ved diagnosetidspunkt, kjønn, TNM-klassifikasjon og subsite. Dataene er behandlet i SPSS og Microsoft Excel.

# Resultater

Vi fant 1616 pasienter, som ble behandlet for primær larynxcancer på Rikshospitalet i perioden fra 1983-2010. Majoriteten av denne kohorten var menn (87 %) og resten var kvinner. Andelen kvinner økte derimot i løpet av perioden fra 11,3 % i perioden 1983-1986 til 20,7 % i perioden 2007-2010. Median alder ved diagnosetidspunktet for hele kohorten var 65 år, med en spredning fra 14 til 93 år. Antallet ny-diagnostiserte pasienter per år var relativt stabilt gjennom studie perioden med gjennomsnitt på 230 pasienter per 4 års-periode (median 246).

I vår kohort hadde omkring 2 av 3 pasienter early stage cancer (stadium I og II) ved diagnosetidspunktet. Majoriteten av pasientene (70 %) hadde primærtumor i glottis, mens langt færre hadde tumor lokalisert supraglottisk (27 %) og subglottisk (3 %).

Ser man på hele studieperioden samlet fant vi at 41 % av tumorene var T1 på diagnosetidspunktet. Videre var fordelingen henholdsvis 24 %, 14 % og 20 % for T2, T3 og T4 tumorer. T1a glottiske tumorer utgjorde majoriteten (82 %) av disse T1 tumorene. Andelen T1 tumorer økte ila. perioden fra 35,5 % i 1983-1986 til 44,7 % i 2007-2010. Denne endringen skyldes primært en økning i antall T1a glottiske tumorer. På diagnosetidspunktet var 83 % av pasientene N0, og færre enn 1 % var M1.

Av 1616 pasienter fikk 22,8 % residiv innen den gitte 5 års perioden. Av disse var 12 % kvinner. Residiv i forhold til antall kvinner og menn som fikk larynxcancer viser at av totalt 212 kvinner fikk 46 (22 %) residiv, mens av totalt 1404 menn fikk 323 (23 %) residiv. I forhold til alder ved diagnosetidspunktet fant vi at den største andelen (36 %) av de som fikk residiv ble diagnostisert da de var i aldersgruppen 60-69 år. I aldersgruppen <50 og ≥ 80 var det lav residivtendens.

Ser man på gruppen av pasienter med early og advanced stage cancer er det marginalt flere antall residiv i gruppen med early stage cancer. Vi fant at rundt 2/3 av residivene kom hos pasienter med primærtumor lokalisert til glottis, mens ca. 1/3 hadde primærtumor lokalisert supraglottisk. Videre fant vi at det var en høyere andel (33 %) residiv blant pasienter med T2 tumor enn for de andre T-stadiene. I vår populasjon var majoriteten av residivene (81 %) hos pasienter som var N0 på diagnosetidspunktet.

Ser man på residiv i forhold til primær behandlingsmodalitet var over halvparten (66 %) av residivene hos pasienter som mottok kun radioterapi som primærbehandling. Lavest andel residiv var det i gruppen som fikk kjemo-radioterapi.

Når det gjelder residiv i forhold til diagnosetidspunkt ser residivtendensen ut til å være stabil over den observerte 28-årsperioden. Vi fant en marginalt høyere residivtendens i perioden fra 1983-1986 med 19 %, mens den laveste residivtendensen ser vi i perioden fra 2007-2010 med 10 %.

**Tabell 1:** Pasientkarakteristika, larynxcancer, Rikshospitalet OUS, 1983-2010

	Totalt		Residiv	
	n	%	n	%
<b>Kjønn</b>				
Kvinner	212	13	46	12
Menn	1404	87	323	88
<b>Alder ved diagnosetidspunkt</b>				
< 50 år	105	6	34	9
50-59 år	353	22	96	26
60-69 år	542	34	132	36
70-79 år	452	28	77	21
≥ 80 år	164	10	30	8
<b>Diagnosetidspunkt</b>				
1983-1986	247	15	69	19
1987-1990	214	13	55	15
1991-1994	192	12	49	13
1995-1998	222	14	50	13
1999-2002	248	15	52	14
2003-2006	247	15	58	16
2007-2010	246	15	36	10
<b>Subsite</b>				
Glottis	1127	70	242	66
Supraglottis	438	27	113	31
Subglottis	51	3	12	3
<b>T-stadium</b>				
T1	667	41	90	25
T2	387	24	120	33
T3	231	14	85	23
T4	331	21	74	20
<b>N-stadium</b>				
N0	1344	83	300	81
N1	99	6	24	6
N2	141	9	37	11
N3	32	2	8	2
<b>M-stadium</b>				
M0	1602	99		
M1	14	1		
<b>Stadium</b>				
Early	983	61	194	53
Advanced	633	39	175	47

# Diskusjon

I denne oppgaven har vi sett på data fra 1616 pasienter behandlet for larynx cancer ved OUS, Rikshospitalet over en periode på 28 år. Omkring 60 % av pasientene med larynxcancer i Norge blir behandlet ved Rikshospitalet, og pasientene kommer fra alle deler av landet, men hovedsakelig sør- og midt Norge. Da det er en ikke-selektert gruppe med pasienter som behandles ved Rikshospitalet kan vi gå ut i fra at vårt tallmateriale er representativt for den norske befolkning som helhet.

Statistikk fra Kreftregisteret viser at det har vært en økning i antall kvinner med larynx cancer fra slutten av 1970-tallet og frem til i dag (0,3 pr 100.000 i 1978-1982 og 0,5 pr 100.000 i 2008-2012). Ser man derimot på insidensen hos menn har denne vært fallende over den samme tidsperioden, fra 3.1 per 100.000 til 2.5 per 100.000 (6). Denne utviklingen i insidens hos kvinner og menn bekreftes i vårt tallmateriale. Det er rimelig å anta at denne økningen i insidens hos kvinner blant annet skyldes endring i tobakks vaner (5). Tidligere var det langt flere menn enn kvinner som røykte, men forskjellen har blitt gradvis mindre, og siden årtusenskiftet har andelen som røyker vært omtrent den samme for menn og for kvinner (30, 31).

T-stadium er en kjent prognostisk faktor i forhold til residiv og det er vist at høyere T-stadium øker risikoen for residiv (32, 33). Vi fant, i motsetning til dette at det var flest residiv blant pasientene som hadde T2 tumor ved diagnosetidspunktet. Det er også andre studier som har vist dette, blant annet viser Choby et al. at økende T-stadium reduserer sannsynligheten for å få residiv (34). Årsaken til dette er ukjent, men en mulig årsak er at pasienter som vurderes som lav-risiko pasienter blir mindre aggressivt behandlet og at dette igjen fører til økt fare for residiv. Haapaniemi et al. fant at T2 tumorer hadde dårligere 5-års sykdomsspesifikk overlevelse enn forventet i forhold til de andre T-stadier. Det blir også i denne studien hevdet at noe av årsaken til dette kan skyldes at pasienter med avansert cancer blir mer aggressivt behandlet (35).

Flere studier har vist at det er en høyere andel supraglottiske tumorer hos kvinner sammenliknet med menn, som primært debuterer med glottiske tumorer (36-38). Årsaken til dette er ukjent, men det er pekt på flere mulige faktorer som blant annet alkohol- og røykevaner, ulik hormonell påvirkning av larynx, samt HPV-virus (36, 37). Supraglottiske cancere metastaserer oftere på et tidlig stadium sammenliknet med tumorer lokalisert til glottis og subglottis. Dette skyldes blant annet at det supraglottiske området har en rik og bilateral lymfedrenasje (19). Det er derfor en større andel supraglottiske cancere som debuterer med N+ enn for glottiske og subglottiske tumores. Videre er det vist at pasienter som debuterer med N+ cancere har større risiko for residiv og dårligere prognose (for overlevelses) enn N0 cancere (39).

Vi vet at kvinner i Skandinavia og visse søreuropeiske land i større grad enn menn får supraglottiske cancere og at de supraglottiske cancerene i større grade enn de øvrige subsites debuterer med N+. Videre vet vi at risikoen for residiv øker ved N+ status. Kvinner vil derfor

ha større risiko for å få residiv grunnet tumors lokalisasjon og N-stadium ved sykdomsdebut. Da det er redusert overlevelse blant pasienter som får residiv, vil det i fremtiden være viktig å finne mer ut om hvilke faktorer som bidrar til utvikling av larynx cancer hos kvinner. Det vil også være behov for å finne ut om behandling- og oppfølgingsprotokoller i større grad bør ta hensyn til kjønn, lokalisasjon og TNM-stadium for på sikt å kunne bedre overlevelsen blant de ulike gruppene med larynxcancer.

I løpet av perioden 1983-2010 observerte vi en økning i andelen T1a glottiske tumorer. Denne endringen i T- stadium distribusjon kan ha flere årsaker. Det kan blant annet skyldes endringer i befolkningens tobakks vaner og økt fokus på de negative effektene av røyking. Vi ser at andelen av befolkningen (16-74år) som røyker i Norge har gått kraftig ned siden 1980-tallet, fra 36 % i 1980 til 15 % i 2013 (40). Det er også pekt på at økt fokus på at langvarig heshet kan være tegn på larynxcancer både blant befolkningen generelt, men også blant leger fører til at man blir henvist og diagnostisert med larynxcancer når canceren er på et tidligere stadium (36). De senere årene har man også fått tilgang til fleksibelt laryngoskop med videostroboskopi som gjør det enklere å visualisere og stadieinndeke larynxcancere. Det er derfor rimelig å anta at noen glottiske tumores som tidligere ble kategorisert som T2 nå vil kunne kategoriseres som T1a tumores grunnet bedre undersøkelsesmetode og bedre visualisering av tumors utbredelse.

Endoskopisk laserkirurgi ble i 1996 implementert som standard behandling ved OUS, Rikshospitalet for early stage glottiske cancere, primært T1a, men også enkelte T1b og T2 cancere. Early stage glottiske tumores har i utgangspunktet god prognose, og studier har vist at endoskopisk laserkirurgisk behandling og strålebehandling er likeverdige når det kommer til total overlevelse og residiv (41, 42). Ved behandling av early stage glottiske tumorer blir derfor organpreservasjon med bevaring av organfunksjon et viktig behandlingsmål, samt å minimalisere risikoen for sen-komplikasjoner. Siden de to behandlingsmodalitetene vurderes som like effektive med tanke på overlevelse og residiv vil tid- og kostnadseffektivitet også være en viktig faktor når man skal sammenlikne de to behandlingsmodalitetene opp mot hverandre.

Ved bruk av laser-kirurgi som primærbehandling vil man ved residiv kunne benytte endoskopisk laserkirurgi igjen. Man vil også ha muligheten til å behandle pasienten med radioterapi. For pasienter som initialt blir behandlet med radioterapi har man ikke denne muligheten, og man har for denne pasientgruppen få behandlingsalternativer ved residiv (5). Som et resultat av dette ser man at antallet laryngektomier er betraktelig høyere blant pasienter med residiv av en early stage cancer som har vært strålebehandlet sammenliknet med pasienter som har vært laser operert. Mahler et al. viser i sin studie at odds-ratio for laryngektomi ved residiv er 13 ganger høyere for pasienter behandlet med radioterapi sammenliknet med pasienter behandlet med laserkirurgi (42).

Etter endoskopisk laserkirurgi kan stemmekvaliteten være redusert de første 4-6 uker postoperativt, men sett over tid oppnår man svært gode resultater med tanke på stemmekvalitet. Flere studier har vist at stemmekvaliteten er tilnærmet lik etter behandling



med endoskopisk laserkirurgi og strålebehandling for T1a glottiske tumores (43, 44). Videre ser man at strålebehandling kan gi postradiære sen-komplikasjoner som ødem og fibrose i larynx som kan påvirke stemmekvaliteten (45).

Laserkirurgisk behandling er opplagt mindre anstrengende for pasienten enn radioterapi. Mens man ved radioterapi må behandles i 6-8 uker, kan laserkirurgisk operasjon gjøres i løpet av en time. Laserkirurgisk operasjon gjøres i dag poliklinisk ved ØNH-avdelingen på Rikshospitalet (42). Studier fra USA og Nederland viser at det er lavere utgifter ved endoskopisk laserkirurgi sammenliknet med radioterapi (46, 47). Laserkirurgi er derfor både mer tid- og kostnadseffektivt enn radioterapi.

Som beskrevet over er det flere fordeler med endoskopisk laserkirurgisk behandling av T1a glottiske tumores. Det er likevel verdt og merke seg at mange av studiene som sammenlikner laserkirurgisk behandling og stråleterapi kun har sett på T1a glottiske tumorer. Enkelte T1b og T2 tumores behandles likevel i flere land vha. endoskopisk laserkirurgi. Det er foreløpig ingen internasjonal konsensus om hvilke behandling som gir best resultater for disse T-stadiene(44).

# Konklusjon

I denne oppgaven har vi sett på data fra 1616 pasienter behandlet for larynxcancer ved OUS, Rikshospitalet fra 1983-2010. I løpet av denne perioden ser vi at det har skjedd en økning i andelen kvinner med larynxcancer. Dette skyldes trolig primært endring i røykevaner i befolkningen, og at andelen som røyker siden tusenårsskiftet har vært tilnærmet lik for kvinner og menn.

T-stadium er en kjent prognostisk faktor i forhold til residiv og studier har vist at høyere T-stadium øker risikoen for residiv. Vi fant at det var en høyere andel (33 %) residiv blant pasienter med T2 tumor enn for de andre T-stadiene. En mulig årsak til dette er at pasienter som vurderes som lav-risiko pasienter blir mindre aggressivt behandlet og at dette igjen fører til økt fare for residiv.

Vi ser også at det har vært en økning i antall T1a glottiske tumores, på bekostning av T2 glottiske tumores. Årsaken til denne endringen i T-distribusjon er trolig flere, blant annet endring av røykevaner i befolkningen generelt, tidligere henvisning og diagnostisering, samt nye diagnostiske verktøy. Ved Rikshospitalet har man siden 1996 behandlet T1a, men også enkelte T1b og T2 cancere med endoskopisk laserkirurgi. Endoskopisk laserkirurgi har vist seg å ha flere fordeler sammenliknet med radioterapi når det gjelder behandling av T1a glottiske tumores, men det eksisterer per dags dato ingen internasjonal konsensus om hvilke behandlingsmodalitet som egner seg best for T1b og T2 tumores.

# Appendix

## T-klassifikasjon

### Supraglottis

T1 – Tumor begrenset til den ene siden av supraglottis, med normal bevegelighet av stemmebåndene.

T2 – Tumor infiltrerer stemmebåndene uten fiksasjon av larynx.

T3 – Tumor er begrenset til larynx med fiksasjon av stemmebåndene og/eller infiltrasjon post cricoidalt, preglottiske rom eller antydnet erosjon av skjoldbrusken.

### T4

a – Tumor vokser gjennom skjoldbrusken og/eller invadere vev utenfor larynx.

b – Tumor har vokst inn i prevertebrale rom, mediastinale strukturer eller arteria karotis communis.

### Glottis

T1 – Tumor er begrenset til stemmebånd, med normal bevegelighet.

a – Tumor begrenset til ett stemmebånd.

b – Tumor omfatter begge stemmebånd.

T2 – Tumor omfatter supraglottis og/eller subglottis, og/eller nedsatt stemmebåndsmotilitet

T3 – Tumor er begrenset til larynx med fiksasjon av stemmebånd og/eller infiltrasjon av paraglottiske rom og/eller skjoldbrusken.

### T4

a – Tumor vokser gjennom skjoldbrusken og/eller invaderer vev utenfor larynx.

b – Tumor har vokst inn prevertebrale rom, mediastinale strukturer eller arteria karotis communis.

### Subglottis

T1 – Tumor er begrenset til subglottis

T2 – Tumor infiltrerer stemmebåndene med normal eller nedsatt motilitet.

T3 – Tumor er begrenset til larynx, med fiksasjon av stemmebåndene.

T4 – Tumor infiltrerer cricoid- eller skjoldbrusken og/eller strukturer utenfor larynx.

## N-klassifikasjon

N0 – Ingen regional lymfeknute metastase

N1 – Ipsilaterale lymfeknutemetastaser  $\leq 3$  cm

### N2

a – Ipsilateral lymfeknutemetastase  $> 3$  cm  $\leq 6$  cm

b – Flere ipsilaterale lymfeknutemetastaser  $\leq 6$  cm

c – Bilaterale eller kontralaterale lymfeknutemetastaser  $\leq 6$  cm

N3 – Lymfeknutemetastaser  $> 6$  cm

## M-klassifikasjon

M0 – Ingen fjernmetastaser

M1 – Fjernmetastaser

## Stadieinndeling

Stadium	T	N	M
<b>0</b>	Tis*	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3	N0	M0
<b>IVA</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
<b>IVB</b>	T3	N2	M0
	T4b	N1-N3	M0
	T1-T4b	N3	M0
<b>IVC</b>	T1-T4b	N1-N3	M1

\* Tis= carcinoma in situ

Kilde; AJCC Cancer Staging Atlas (20)

# Litteraturliste

1. Lee KJ, editor. Essential otolaryngology: head & neck surgery. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2008.
2. Ovesen T, Von Buchwald C. Lærebog i øre-næse-hals-sygdomme og hoved-hals-kirurgi. København: Munksgaard; 2012. 367 p.
3. Løge I. Legehandboka.no [Internett]. Trondheim: Norsk Helseinformatikk; 2011 [updated 27.05.2013; cited 2013 01.12]. Available from: <http://legehandboka.no/ore-nese-hals/tilstander-og-sykdommer/svelget-nedre-del/larynxkreft-37197.html>.
4. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. Head & neck surgery--otolaryngology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
5. Merati AL, Bielamowicz SA, editors. Textbook of laryngology. San Diego: Plural; 2007.
6. Cancer in Norway 2010 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2012.
7. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 2006;29(3):193-8.
8. Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz M, Jr., Dikkers FG, Rinaldo A, Takes RP, et al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. Head & neck. 2011;33(4):581-6.
9. Li X, Gao L, Li H, Gao J, Yang Y, Zhou F, et al. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. The Journal of infectious diseases. 2013;207(3):479-88.
10. Koch WM, editor. Head and neck cancer. Philadelphia, PA: Saunders; 2010.
11. Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klussmann JP, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. International journal of cancer Journal international du cancer. 2003;104(3):336-44.
12. Stenson K. Uptodate.com [Internett]. UpToDate; 2013 [cited 2013 01.12]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-head-and-neck-cancer?source=search\\_result&search=larynx+cancer%2B+hpv&selectedTitle=3%7E150](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-head-and-neck-cancer?source=search_result&search=larynx+cancer%2B+hpv&selectedTitle=3%7E150).
13. Langevin SM, Michaud DS, Marsit CJ, Nelson HH, Birnbaum AE, Eliot M, et al. Gastric reflux is an independent risk factor for laryngopharyngeal carcinoma. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2013;22(6):1061-8.
14. Evensen JF. Oncolex.no [Internett]. Oslo: Oslo Universitetssykehus HF; 2013 [cited 2013 30.11]. Available from: <http://www.oncolex.no/no/Hodehals/Diagnoser/Strupe/Bakgrunn/Histologi>.
15. Hojslet PE, Nielsen VM, Palvio D. Premalignant lesions of the larynx. A follow-up study. Acta oto-laryngologica. 1989;107(1-2):150-5.
16. Sllamniku B, Bauer W, Painter C, Sessions D. The transformation of laryngeal keratosis into invasive carcinoma. American journal of otolaryngology. 1989;10(1):42-54.
17. Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords--a follow-up study. Clinical otolaryngology and allied sciences. 1982;7(1):11-27.
18. Mesia R, Pastor M, Grau JJ, Del Barco E. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. Clinical & translational oncology : official publication

- of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2013;15(12):1018-24.
19. Varvares MA, Genden EM. Head and neck cancer: an evidence-based team approach. New York: Thieme; 2008.
  20. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook. New York, NY: Springer New York; 2012.
  21. Evensen JF. Oncolex.no [Internett]. Oslo: Oslo Universitetssykehus HF; 2012 [cited 2014 27.01]. Available from: <http://www.oncolex.no/no/Hodehals/Diagnoser/Strupe/Bakgrunn/Spredningsmonster>.
  22. Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. American journal of surgery. 1987;154(4):439-42.
  23. Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. The Laryngoscope. 1995;105(3 Pt 1):247-50.
  24. Evensen JF. Oncolex.no [Internett]. Oslo: Oslo Underrversitetssykehus HF; 2012 [cited 2013 01.12]. Available from: <http://www.oncolex.no/no/Hodehals/Diagnoser/Strupe/Bakgrunn/Symptomer>.
  25. Evensen JF. Oncolex.no [Internett]. Oslo: Oslo Universitetssykehus HF; 2012 [cited 2013 01.12]. Available from: <http://www.oncolex.no/no/Hodehals/Diagnoser/Strupe/Prosedyre katalog/DIAGNOSTIKK?lg=procedureGroup>.
  26. Evensen JF. Oncolex.no [Internett]. Oslo: Oslo Universitetssykehus HF; 2012 [cited 2013 01.12]. Available from: <http://www.oncolex.no/no/Hodehals/Diagnoser/Strupe/Prosedyre katalog/BEHANDLING?lg=procedureGroup>.
  27. Mahler V, Boysen M, Brøndbo K. Radiotherapy or CO2 laser surgery as treatment of T1a glottic carcinoma? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010;267(5):743-50.
  28. Evensen JF. Oncolex.no [Internett]. Oslo Universitetssykehus HF 2012 [cited 2014 29.01]. Available from: <http://oncolex.no/no/Hodehals/Diagnoser/Strupe/Bakgrunn/Prognose>.
  29. Lalwani AK. Current diagnosis & treatment in otolaryngology - head & neck surgery. New York: McGraw Hill Medical; 2012. XIX, 1013 s. : ill. p.
  30. ssb.no [Internett]. Statistisk sentralbyrå; 2013 [cited 2013 21.08]. Available from: <http://www.ssb.no/royk/>.
  31. Lund KE, Lund M, Bryhni A. [Tobacco consumption among men and women 1927-2007]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2009;129(18):1871-4.
  32. Mehanna H, West CM, Nutting C, Paleri V. Head and neck cancer--Part 2: Treatment and prognostic factors. BMJ (Clinical research ed). 2010;341:c4690.
  33. Yi H, Zhang B, Liu P, Ni F, Li Y. [Relative factors analysis including carcinoma marker, molecular margin and clinical factors on laryngeal carcinoma recurrence]. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery. 2008;22(12):529-31.
  34. Choby GW, Albergotti WG, Byrd JK, Egloff AM, Johnson JT. Factors contributing to recurrence of oral cavity and laryngeal tumors and estimation of tumor age. The Laryngoscope. 2014.
  35. Haapaniemi A, Koivunen P, Saarilahti K, Kinnunen I, Laranne J, Aaltonen LM, et al. Laryngeal cancer in Finland - a five-year follow-up study of 366 patients. Head & neck. 2014.

36. Brandstorp-Boesen J, Falk RS, Boysen M, Brondbo K. Long-term trends in gender, T-stage, subsite and treatment for laryngeal cancer at a single center. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014.
37. Stephenson WT, Barnes DE, Holmes FF, Norris CW. Gender influences subsite of origin of laryngeal carcinoma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1991;117(7):774-8.
38. Yang PC, Thomas DB, Daling JR, Davis S. Differences in the sex ratio of laryngeal cancer incidence rates by anatomic subsite. *Journal of clinical epidemiology*. 1989;42(8):755-8.
39. Amar A, Chedid HM, Rapoport A, Dedivitis RA, Cernea CR, Brandao LG, et al. Update of assessment of survival in head and neck cancer after regional recurrence. *Journal of oncology*. 2012;2012:154303.
40. ssb.no [Internett]. Statistisk sentralbyrå; 2014 [cited 2014 15.09]. Available from: <https://www.ssb.no/statistikkbanken/SelectVarVal/saveselections.asp>.
41. Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2007;15(2):82-8.
42. Mahler V, Boysen M, Brondbo K. Radiotherapy or CO(2) laser surgery as treatment of T(1a) glottic carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(5):743-50.
43. Sjogren EV, Langeveld TP, Baatenburg de Jong RJ. Clinical outcome of T1 glottic carcinoma since the introduction of endoscopic CO2 laser surgery as treatment option. *Head & neck*. 2008;30(9):1167-74.
44. van Loon Y, Sjogren EV, Langeveld TP, Baatenburg de Jong RJ, Schoones JW, van Rossum MA. Functional outcomes after radiotherapy or laser surgery in early glottic carcinoma: a systematic review. *Head & neck*. 2012;34(8):1179-89.
45. Nordgren M, Abendstein H, Jannert M, Boysen M, Ahlner-Elmqvist M, Silander E, et al. Health-related quality of life five years after diagnosis of laryngeal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56(5):1333-43.
46. Brandenburg JH. Laser cordotomy versus radiotherapy: an objective cost analysis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2001;110(4):312-8.
47. Goor KM, Peeters AJ, Mahieu HF, Langendijk JA, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Cordectomy by CO2 laser or radiotherapy for small T1a glottic carcinomas: costs, local control, survival, quality of life, and voice quality. *Head & neck*. 2007;29(2):128-36.